

⑤ Int. Cl. <sup>3</sup> - Int. Cl. <sup>2</sup>

Int. Cl. <sup>2</sup>:

**G 02 C 13/00**

⑬ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

**DEUTSCHES**



**PATENTAMT**

**DE 28 54 278 A 1**

⑪

# **Offenlegungsschrift 28 54 278**

⑫

Aktenzeichen:

P 28 54 278.1

⑬

Anmeldetag:

15. 12. 78

⑭

Offenlegungstag:

3. 7. 80

⑮

Unionspriorität:

⑯ ⑰ ⑱

⑥

Bezeichnung:

Reinigungsmittel zum Entfernen von Ablagerungen auf Kontaktlinsen

⑦

Anmelder:

Dr. Thilo & Co GmbH, 8021 Sauerlach

⑧

Erfinder:

Runge, Joachim, Dr.phil., 8000 München; Ploß, Erich, Dr.phil.,  
8025 Unterhaching; Miesterreck, Helmut, Dr.med., 4600 Dortmund

**BEST AVAILABLE COPY**

**DE 28 54 278 A 1**

2854278

PATENTANWÄLTE

SCHIFF v. FÜNER STREHL SCHÜBEL-HOPF EBBINGHAUS FINCK

MARIAHILFPLATZ 2 & 3, MÜNCHEN 90  
POSTADRESSE: POSTFACH 95 0160, D-8000 MÜNCHEN 95

Dr. Thilo &amp; Co. GmbH

KARL LUDWIG SCHIFF  
DIPLOM. CHEM. DR. ALEXANDER v. FÜNER  
DIPLOM. ING. PETER STREHL  
DIPLOM. CHEM. DR. URSULA SCHÜBEL-HOPF  
DIPLOM. ING. DIETER EBBINGHAUS  
DR. ING. DIETER FINCKTELEFON (089) 482054  
TELEX 5-23565 AURO D  
TELEGRAMME AUROMARCPAT MÜNCHEN

DEA-18845

15. Dezember 1978

REINIGUNGSMITTEL ZUM ENTFERNEN VON ABLAGERUNGEN AUF  
KONTAKTLINSEN

## Patentansprüche

1. Reinigungsmittel in Form von Pulver, Tabletten oder flüssigem Konzentrat zum Entfernen von Ablagerungen auf Kontaktlinsen, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß es Protease und nichtionogene Netzmittel enthält.
2. Reinigungsmittel nach Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß neben Protease als nichtionogenes Netzmittel ein Polyoxyäthylenpolyoxypropylen-Blockpolymerisat in einer Konzentration von 0,5 bis 10 % enthalten ist.
3. Reinigungsmittel nach Anspruch 2, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß als Protease die SH-Protease

080027/0194

ORIGINAL INSPECTED

Bromelin und/oder eine Serin-Protease, nämlich Chymotrypsin, Trypsin oder Subtilisin in einer Gesamtkonzentration von 0,1 bis 1 % enthalten ist.

4. Reinigungsmittel nach Anspruch 2 und 3, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß außerdem noch eine ungiftige Thiolverbindung in einer zur Enzym-Aktivierung ausreichenden Menge enthalten ist.

5. Reinigungsmittel nach Anspruch 1 oder 4, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß es noch eine Amylase enthält.

6. Reinigungsmittel nach Anspruch 4 oder 5, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß das pulver- oder tablettenförmige oder flüssige Konzentrat geeignete Salze wie Natriumphosphate, Calciumphosphate, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Kaliumchlorid enthält, die nach dem Auflösen des Konzentrates in Wasser bzw. Verdünnen mit Wasser für isotonische Verhältnisse und für einen pH-Wert zwischen 6,5 und 8,5 sorgen.

BEST AVAILABLE COPY

080027/0194

- 3 -

## Beschreibung

Die Bindehautflüssigkeit des Auges enthält neben anorganischen Salzen zahlreiche organische Stoffe. Bei letzteren überwiegen mengenmäßig Proteine (400 bis 600 mg/100 ml Bindehautflüssigkeit) und Lipide (400 bis 700 mg/100 ml Bindehautflüssigkeit). Während über die Zusammensetzung der Lipide noch weitgehend Unklarheit besteht, konnte der Protein-Anteil weitgehend differenziert werden in 28 % Präalbumin, 44 % Globulin und 28 % Lysozym. Ein großer Teil der Globuline besteht aus Glykoproteinen, d.h. aus Mucopolysacchariden, die aus Polysacchariden, Aminosuktern und Proteinen aufgebaut sind (P. Frauch, Tränendrüsensekrete und präkornealer Film beim gesunden Menschen, Pharm. Acta Helv. 53, 1; 1978).

Ein Problem seit der Einführung der Kontaktlinsen ist deren optimale Reinigung. Beim längeren Tragen vor allem von weichen (hydrophilen) Kontaktlinsen bilden sich auf den Linsen mehr oder weniger undurchsichtige Niederschläge, die sowohl die Sicht behindern als auch als Bakteriennährboden dienen und somit zu Augeninfektionen führen können. Die Niederschläge bestehen zum großen Teil aus Eiweißstoffen, Mucopolysacchariden und Lipiden der Bindehautflüssigkeit. Hinzu kommen umweltbedingte (Ruß, Staub) und kosmetikbedingte Verschmutzungen (Hautcremes, Lidschatten, Wimperntusche usw.).

Zur Desinfektion der Kontaktlinsen werden entweder chemische oder physikalische Verfahren verwendet. Zu ersteren gehört das Einlegen der Linsen in Lösungen geeigneter Desinfektionsmittel (Wasserstoffsuperoxid oder Chlorhexidin und/oder Thimerosal), zu letzteren gehört das Auskochen in Wasser oder isotonischen Salzlösungen. Durch keines der vorerwähnten

030027/0194

Verfahren wird der eingangs erwähnte Niederschlag entfernt; der Niederschlag wird beim Auskochen der Linsen durch hitze-koaguliertes Eiweiß sogar noch fester fixiert. In der AS 2 417 844 wird zum ersten Mal ein Versuch beschrieben, die auf den Kontaktlinsen haftenden Niederschläge mit Hilfe proteolytischer Enzyme zu entfernen, wie sie in der Wasch- und Spülmittel-Industrie seit den 60-er Jahren weltweit eingesetzt werden.

Der Gegenstand der Erfindung ist aus den vorangestellten Ansprüchen ersichtlich. Er betrifft also, genauer gesagt, ein Reinigungsmittel zum Entfernen von Ablagerungen auf Kontaktlinsen, das als wichtigste Bestandteile die Proteasen Bromelin, Chymotrypsin, Trypsin und Subtilisin einzeln oder in Mischung und zusätzlich ein Polyoxyäthylenpolyoxypropylen-Blockpolymerisat (im Handel erhältlich unter dem Wz Fluronic) enthält. Das Reinigungsmittel soll in konzentrierter Form als Pulver, Tabletten oder Flüssigkeit in den Handel kommen und vom Verbraucher in Wasser gelöst bzw. mit Wasser verdünnt werden. Die hierbei entstehende Lösung ist isotonisch und weist einen zwischen 6,5 und 8,5 liegenden pH-Wert auf. Im Konzentrat können folgende weitere Stoffe einzeln oder im Gemisch enthalten sein: eine ungiftige Thiolverbindung, eine ungiftige Amylase, geeignete Salze wie Natriumphosphate, Calciumphosphate, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Kaliumchlorid, geeignete wasserlösliche Hilfsstoffe, wie sie zur Herstellung und Haltbarmachung von Pulvern, Tabletten und Flüssigkeiten üblicherweise verwendet werden, beispielsweise Lactose, ein Gemisch von Dextrose und Maltose, Siliconverbindungen in geringen Mengen, Konservierungsmittel, insbesondere Thimerosal, Chlorhexidin und von der Essigsäure abgeleitete Komplexbildner, wie sie unter den Warzenzeichen Trilon A, Trilon B und Trilon C im Handel sind.

Die Arbeitshypothese, daß der gleichzeitige Einsatz von Proteasen und Netzmitteln eine verbesserte Lösungswirkung er-

BEST AVAILABLE COPY

020027/0194

geben müßte, wurde durch die nachstehend beschriebenen Versuche bestätigt. Dabei wurde festgestellt, daß der zusätzliche Einsatz von Amylase eine weitere Verbesserung der Reinigungswirkung mit sich bringt.

#### Versuch 1

Da Bindegewebsflüssigkeit in ausreichender Menge nicht zur Verfügung stand, mußte für Modellversuche ein den physiologischen Verhältnissen möglichst ähnliches Gemisch aus Proteinen, Lipiden und Glykoproteinen (Mucopolysacchariden) hergestellt werden. Die für unsere Zwecke optimale Mischung besteht aus zwei Teilen Ei-Albumin (prakt.pulv.), 1 Teil Mucin aus Magenschleimhaut (Merck Index 2, 816), zwei Teilen Wollwachs, 1 Teil Erdnußöl und 4 Teilen Wasser. Von dieser bei 60°C geschmolzenen und bis zum Entstehen einer homogenen Emulsion gerührten Mischung wurden auf plangeschliffene hydrophile Kontaktlinsen (Wasseraufnahme 38 % bzw. 43 %) je 50 mg (entsprechend 30 mg Feststoffe) aufgebracht und anschließend bei 90 % rel. Luftfeuchtigkeit und von 20 auf 80°C ansteigenden Temperaturen über 3 Tage belassen. Der sich dabei bildende weiße Belag entspricht - wie wir in Vergleichs-Versuchen feststellten - in seinen Eigenschaften weitgehend den Niederschlägen, wie sie beim Tragen der Kontaktlinsen im Auge auf der Linsenoberfläche entstehen..

#### Versuch 2

Es wurden drei isotonische, mit Hilfe eines Phosphatpuffers auf pH 7,5 eingestellte Lösungen hergestellt, die alternativ jeweils 1 % Bromelin (I), Trypsin (II) oder Subtilisin (Alkalase der Firma Novo-Industrie, Kopenhagen; III) enthielten. Lösung I enthielt zusätzlich 0,5 % Cysteinhydrochlorid und 1 % Dinatriumäthylendiamintetraacetat als Aktivatoren.

Zum Vergleich wurden drei analoge Lösungen (IP, IIP, IIIP)

030027/0194

BEST AVAILABLE COPY

hergestellt, die zusätzlich jeweils 10 % eines Polyoxyäthylenpolyoxypropylen-Blockpolymerisats (Pluronic F 68 der Firma Wyandotte/Erbslöh, Düsseldorf) enthielten.

Von den Lösungen, I, II, III und IP, IIP, IIIP wurden jeweils 10 ml in je 5 Bechergläser mit 25 ml Inhalt einpipetiert, in jedes der 30 Bechergläser wurde eine nach Versuch 1 vorbereitete hydrophile Kontaktlinse mit Belag eingebracht und für eine Zeitdauer von 10 Stunden in der Reinigungslösung bei Zimmertemperatur (18 bis 20°C) belassen. Anschließend wurden die 30 Linsen mit 0,9%-iger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und von 5 Personen im durchscheinenden Licht visuell auf Ablagerungen geprüft. Die Linsen wurden von jeder Person nach folgendem Punktesystem bewertet:

klare Linse, ohne Ablagerungen	0 Punkte
klare Linse, mit < 5 staubkorngroßen Ablagerungen	1 Punkt
klare Linse, mit > 5 staubkorngroßen Ablagerungen	2 Punkte
leicht getrühte Linse	3 Punkte
stark getrühte Linse	4 Punkte

In der nachfolgenden Tabelle 1 ist die Summe der von den 5 Personen angegebenen Punktezahlen aufgeführt.

Tabelle 1

Reinigungs- lösung	I	IP	II	IIP	III	IIIP
Punktezahl	78	35	19	4	27	7

Aus Versuch 2 ergab sich eine eindeutige Überlegenheit der Netzmittel-haltigen Lösungen (IP, IIP, IIIP) im Vergleich

030027/0194

BEST AVAILABLE COPY

zu sonst gleich zusammengesetzten Lösungen ohne Netzmittel (I, II, III).

Weiterhin ist aus den Versuchen eine in etwa gleich starke reinigende Wirkung der Enzyme Trypsin (II) und Subtilisin (III) und eine im Verhältnis deutlich schwächere Wirkung des Enzyms Bromelin (I) zu ersehen.

### Versuch 3

Die Versuchsanordnung war identisch mit jener von Versuch 2. Die Reinigungslösungen enthielten jedoch nur 0,1 % Bromelin (IV), 0,1 % Trypsin (V) oder 0,1 % Subtilisin (VI) und zusätzlich 0,5 % Pluronic F 68 (IVP, VP, VI P). Die mit Niederschlag behafteten Linsen verblieben in der Lösung bei 30°C über einen Zeitraum von 5 Tagen und wurden in der Lösung 3 mal täglich manuell durch je 5 waagerechte Drehbewegungen (180°) bewegt. Die Auswertung erfolgt durch 5 Personen nach dem in Versuch 2 geschilderten Schema (Tabelle 2).

Tabelle 2

Reinigungs- lösung	IV	IVP	V	VP	VI	VIP
Punktezahl	73	27	42	14	26	11

Auch aus Versuch 3 ist erkenntlich, daß durch den zusätzlichen Einsatz eines geeigneten Netzmittels die reinigende Wirkung der proteasehaltigen Lösungen weiter verbessert werden kann.

### Versuch 4

Die Versuchsanordnung war identisch mit jener von Versuch 2. Alle Lösungen enthielten jedoch zusätzlich noch 0,2 %  $\alpha$ -Amy-

030027/0194



lase. Die Lagerung erfolgte über 10 Stunden bei Raumtemperatur, die Auswertung analog zu Versuch 2 mit den nachfolgenden Ergebnissen:

Tabelle 3

Reinigungs- lösung	VII	VIIP	VIII	VIIIP	IX	IXP
Punktezahl	54	18	17	0	21	3

Wie bei den Versuchen 2 und 3 zeigte sich eine deutlich bessere Reinigungswirkung bei den netzmittelhaltigen Lösungen. Aus dem Vergleich vorstehender Ergebnisse (Tabelle 3) mit jenen von Versuch 2 (Tabelle 1) ist eine zusätzliche Verbesserung des reinigenden Effektes durch das Enzym  $\alpha$ -Amylase ersichtlich. Dies zeigt sich besonders deutlich bei den Lösungen I und IP, die als Protease das Enzym Bromelin enthalten.

#### Versuch 5

Je 3 von Menschen längere Zeit getragene hydrophile Kontaktlinsen mit bei visueller Beurteilung einheitlich stark ausgebildeten weißlichen Niederschlägen auf der Oberfläche wurden in jeweils 10 ml der in Versuch 4 beschriebenen Lösungen eingebracht, Zeitdauer 10 Stunden, Raumtemperatur. Beurteilung der gereinigten Linsen analog zu Versuch 2. Die Ergebnisse sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

BEST AVAILABLE COPY

030027/0194

Tabelle 4

Reinigungs- lösung	VII	VIIP	VIII	VIIIP	IX	IXP
Punktezahl	36	13	9	1	12	1

Die Ergebnisse decken sich weitgehend mit jenen des Versuches 4 (Tabelle 3) und der vorhergehenden Versuche. Versuch 5 war direkt praxisbezogen; die gute reinigende Wirkung insbesondere der Lösungen VIIIP und IXP und die Übereinstimmung der in Tabelle 4 zusammengefaßten Ergebnisse mit den Ergebnissen der vorhergehenden Modellversuche lassen Analogieschlüsse innerhalb der Versuche 1 bis 5 zu.

Versuch 6

Die bei Versuch 5 gereinigten 18 hydrophilen Kontaktlinsen wurden nach der visuellen Beurteilung sorgfältig mit steriler isotoner Kochsalzlösung abgespült und nach Desinfektion in 0,004%-iger steriler und isotoner Thiomersal-Lösung von 9 Versuchspersonen getragen. Über einen Beobachtungszeitraum von 3 Wochen wurden weder subjektive Reizerscheinungen angegeben noch nach fachärztlicher Kontrolle objektive Veränderungen an der Augenoberfläche festgestellt.

Hieraus kann geschlossen werden, daß eventuelle nach dem Reinigungsgang auf der Linsenoberfläche zurückbleibende Spuren des Reinigungsmittels nicht zu Reizungen oder Schäden am Auge führen können.

030027/0194

ORIGINAL INSPECTED